Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

VERÄNDERUNG DER TOXIZITÄT DES LOKALANÄSTHETIKUMS ULTRACAIN® DURCH PRÄMEDIKATION MIT VALIUM®

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Siegel
aus Kaiserslautern

1978

Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

VERÄNDERUNG DER TOXIZITÄT DES LOKALANÄSTHETIKUMS ULTRACAIN® DURCH PRÄMEDIKATION MIT VALIUM®

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Siegel
aus Kaiserslautern

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Wörner
(Prof. Dr. W. Schulte)

Meinen Eltern und meiner

Frau gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0034

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	3
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	6
3.1.	Material	6
3.1.1.	NMRI-Mäuse	6
3.1.2.	Ultracain®	9
3.1.2.1.	Ultracain®-Lösung 4 % mit Epinephrin 1,0mg%	10
3.1.2.2.	Ultracain®-Lösung 4 % mit Arterenol 4mg%	11
3.1.3.	Valium®	11
3.2.	Methode	13
3.3.1.	Pilotversuch	14
3.3.2.	Ergebnisse des Pilotversuchs	15
3.3.3.	Vorversuche	15
3.3.4.	Ergebnisse der Vorversuche	16
3.3.5.	Hauptversuche	18
3.3.6.	Ergebnisse der Hauptversuche	19
4.	AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE	20
4.1.	Methode nach B. Behrens	20
4.2.	Methode nach G. Kärber	24
4.3.	Probit-Verfahren	25
4.4.	LD_{50}-Werte der Vor- und Hauptversuche	30
4.5.	Statistische Auswertung	31
4.5.1.	Ergebnisse der statistischen Auswertung	32
5.	DISKUSSION	37
6.	ZUSAMMENFASSUNG	41
7.	LITERATURVERZEICHNIS	44
8.	ANHANG	47
	Lebenslauf	

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die steigende Zahl von Neurosen und psychosomatischen Störungen innerhalb der Bevölkerung hat einen immer häufigeren Einsatz von Ataraktika (Synonyme: Psychosedativa, Tranquillantien) im Gefolge. Als bekannteste Präparate nennen wir Valium® und Librium®.

Auch in unserem Fachgebiet haben diese Mittel Eingang gefunden. Sie dienen der Prämedikation von ängstlichen Erwachsenen vor operativen Eingriffen, wie z.B. bei der operativen Entfernung von Zähnen, und von Kindern vor Zahnbehandlungen (22). Diese Art der Medikation ist in unserer Klinik bis jetzt ohne Zwischenfälle angewendet worden.

In der Zeitschrift "British Dental Journal" von 1972 (5) veröffentlichte das "Committee on Safety of Drugs" eine Untersuchung über die kardiovaskuläre Reaktion auf die Präparate Xylestesin und Hostacain mit Noradrenalin. Es wird über 12 Fälle berichtet, bei denen die Patienten nach erfolgter Injektion über starke Kopfschmerzen klagten, drei von ihnen verloren das Bewußtsein und eine Patientin starb sogar. In einer sich anschließenden Studie wurden die Wirkungen der verschiedenen Lokalanästhetika an Patienten untersucht, welche zuvor mit einem Tranquilizer prämediziert worden waren.

Ähnliche Beobachtungen konnten an der hiesigen Klinik gemacht werden. In vier Fällen war es nach Gabe von noradrenalinhaltigen Lokalanästhetika zu starken Kopfschmerzen und einem Vernichtungsgefühl von 1 - 2 Stunden gekommen ohne nachweisbare Kreislaufveränderung (25). Angeregt durch diesen zuvor genannten Artikel und die eigenen Beobachtungen stellten wir uns die Aufgabe zu klären, ob durch die Prämedikation mit Valium ® die Toxizität bei der Lokalanästhesie erhöht wird.
Für die nachfolgenden Untersuchungen wählten wir das neuentwickelte Lokalanästhetikum Ultracain ® mit den Zusätzen Adrenalin bzw. Noradrenalin der Farbwerke Hoechst AG.
Da sehr viele Lokalanästhetika im Handel sind, die weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, stellt diese Arbeit eine Leitstudie dar.

Als Versuchsobjekte wählten wir Tiere, da zu wenige Beobachtungen am Menschen vorliegen, die unter Umständen zufällig sein können.

2. LITERATURÜBERSICHT

Es zeichnen sich zwei Richtungen in der Handhabung der Prämedikation mit Valium ® ab:
Auf der einen Seite wird einer grundsätzlichen i.v.-Prämedikation mit Valium ® das Wort geredet und zwar nach zwei verschiedenen Methoden:

1. Valiumgabe (i.v.) von 5 - 10 mg, zusätzlich dazu soviel Methohexitone (i.v.), bis der Patient gerade das Bewußtsein verliert. In diesem Stadium erfolgt die Lokalanästhesie. Kurz danach erwacht ein wieder kooperativer Patient (18).
2. Alleinige Valiumgabe (i.v.) von 10 - 17 mg. Den richtigen Zeitpunkt vor Gabe der Lokalanästhesie hat man dann erreicht, wenn der zu Behandelnde schläfrig wird und undeutlich spricht, trotzdem aber kooperativ bleibt (3).

Beide genannten Methoden gehen auf eine Technik zurück, die JORGENSEN vor ca. 25 Jahren entwickelt hat - er verwendete Pentobarbitone, Penthidine und Skopolamine -; sie werden als sehr gut angesehen, da sie wenig Streß beim Patienten und beim Behandler erzeugen (6).

Auf der anderen Seite soll die Prämedikation nur speziellen Fällen vorbehalten bleiben, da oftmals nach Gabe Ruhelosigkeit und Übelkeit beobachtet wurden (4). Speziell

für diese Therapie werden genannt:

1. Kinder, bei denen eine normale Behandlung nicht möglich ist, bzw. die sich schon weigern im Behandlungsstuhl Platz zu nehmen. Als Dosierung nennt der Verfasser 50 - 75 mg Librium® per os bei Kindern von 4 - 8 Jahren und 80 mg Librium® bei solchen von 8 - 13 Jahren jeweils über 2 Tage verteilt (12).
2. Erwachsene, die übernervös, außerordentlich sensibel, psychisch labil oder stark überreizt sind. 100 mg über 2 Tage per os verabfolgt gelten hier als Dosierung der Wahl (12).
3. Problempatienten, die man sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vorfinden kann (23).

Das zuletzt genannte Patientengut läßt sich entsprechend der Häufigkeit der Erkrankungssymptome in die folgenden Gruppen unterteilen:

a) Geisteskrankheiten, Gemütskrankheiten, Debilitas, Epilepsie, postencephalitisches Syndrom,
b) erzieherische Fehlleistung (verwöhnt, verzogen, verängstigt), iatrogen-traumatische Stigmatisierung,
c) neurovegetativer Formenkreis,
d) neurotische Störungen mit besonders stark ausgeprägter Oralbeziehung.

In diesem Zusammenhang sei auf eine interessante Untersuchung hingewiesen, die an der Universität Bern durch-

geführt wurde (22). Darin kommt unter anderem zum Ausdruck, daß mit zunehmender Zahl der Sitzungen die Angst beim Patienten abnimmt, unabhängig davon ob mit Valium ® oder einem Placebo prämediziert wurde. Es tritt ein Gewöhnungseffekt auf, der zu Beginn sehr ausgeprägt ist, sich im folgenden aber allmählich verliert.

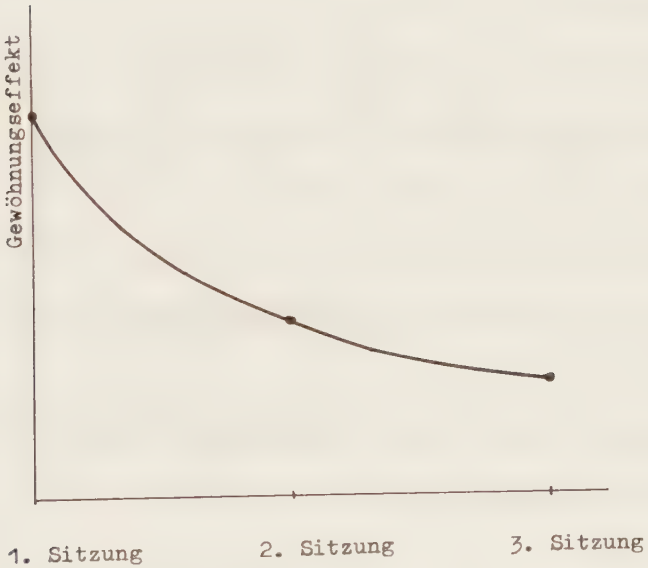


Abb. 1: Gewöhnungseffekt in Abhängigkeit der Zahl der Sitzungen unabhängig davon ob Valium- oder Placebo-Prämedikation.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material

Zur Durchführung der Versuche verwendeten wir:

3.1.1. NMRI-Mäuse

Als biologisches Objekt wählten wir männliche NMRI-Mäuse, ein Stamm des "Navel Medical Research Institut", USA. Diese haben sich als Versuchstiere seit 1947 bewährt. Wir bezogen die Tiere bei der "Süddeutschen Versuchstierfarm KG, Tuttlingen".

Da die toxischen Dosen gewichtsabhängig sind, stellte die schnelle Gewichtszunahme der Tiere (siehe nachfolgende Tabelle und Abb. 2) ein großes Problem dar. Dieses wurde noch dadurch verstärkt, daß wir - einer Empfehlung der Farbwerke Hoechst AG folgend - das Tiergewicht nicht kleiner als 19 g bzw. größer als 23 g festlegten, da sonst die Versuchsergebnisse zu stark streuen (9).

Deshalb mußten die Versuche kurz nach Ankunft der Tiere durchgeführt werden, um den obigen Gewichtsbereich einhalten zu können.

Gewichtstabelle für NMRI-Mäuse (Auszug)

Alter	♂				♀			
Tage	$\bar{x}$	s	max	min	$\bar{x}$	s	max	min
17	8.7	1.83	12	6	8.8	1.96	11	5
24	17.4	3.55	24	11	15.3	3.38	19	6
31	20.8	2.44	25	16	22.6	2.99	26	14
39	27.1	2.69	32	23	23.6	2.65	28	17
45	30.5	2.93	36	24	24.8	2.48	28	19
51	32.5	2.46	38	27	26.7	3.20	36	21
.								
.								
.								
85	37.3	3.62	44	31	30.7	3.28	36	23
.								
.								
.								
100	38.9	3.30	45	33	32.3	3.02	40	27
.								
.								
.								
122	39.4	3.96	47	32	33.7	3.45	40	26
.								
.								
.								
148	41.8	3.05	48	36	34.5	3.83	44	27

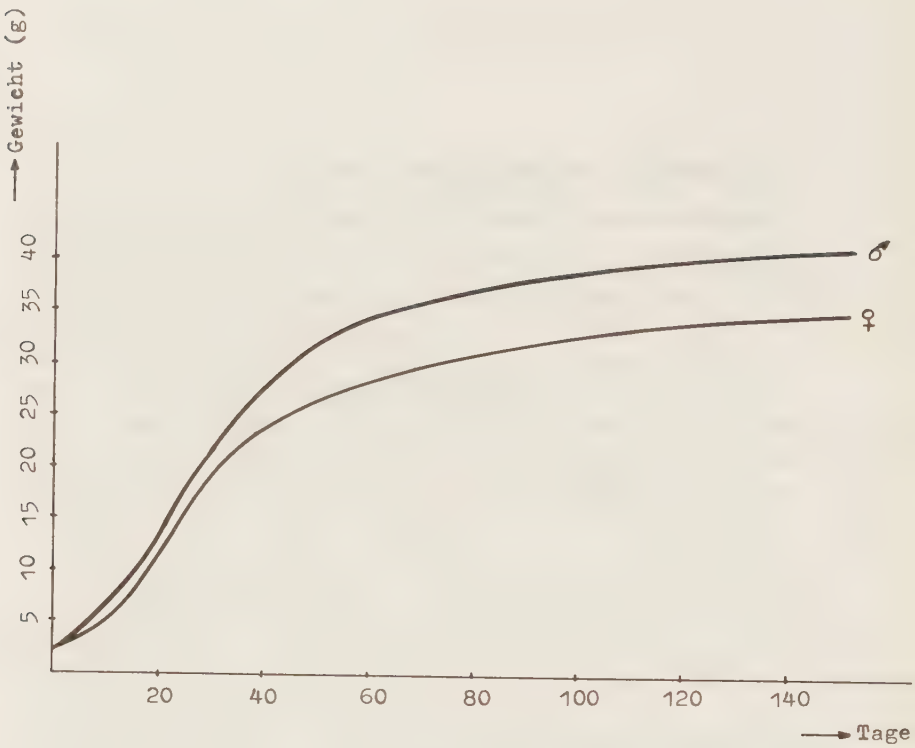


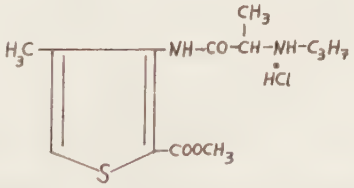
Abb. 2: Gewichtszunahme der NMRI-Mäuse in Abhängigkeit der Tage.

Nach Ankunft der Tiere wurden je zehn in durchsichtige Kunststoff-Käfige nach A. SPIEGEL und R. GÖNNERT gesetzt (19), in die zuvor Hobelspäne eingefüllt worden waren. Die Form der Käfige gestattet eine Aufhängung

nach dem Schubladenprinzip.
Die Haltung der Tiere und die anschließenden Versuche erfolgten im Anatomischen Institut Tübingen, in einem hellen, belüfteten Raum. Wasser verabreichten wir über automatische Tränkeflaschen, als Futter verwendeten wir pelletiertes Fertigfutter der Firma Altromin R. und M. 1324.

3.1.2. Ultracain®

Ultracain® ist ein Anästhetikum der Farbwerke Hoechst AG und ist chemisch eine heterozyklische Verbindung aus der Thiophenreihe mit der Bezeichnung 4-Methyl-3-(2-prophylamino-propionyl-amino)-2-Thiophencarbonsäure-methylester-hydrochlorid.



Gegenüber Lidocain und Procain wird Ultracain® besser eliminiert, hat eine geringere gefäßerweiternde Wirkung am Herzen und ist allgemein besser verträglich (13). Die Vergiftungsbilder wie Tremor und klonische Krämpfe entsprechen denen der anderen im Handel befindlichen Präparate (1).

Zur Pharmakokinetik ist zu sagen, daß Ultracain® bzw. seine Metaboliten schnell im Harn ausgeschieden werden. Die niedrigsten Konzentrationen treten im Gehirn und Muskel (Einstichstelle) auf (10).
Nachfolgendes Schema zeigt den Konzentrationsabfall von Ultracain® im Blutspiegel nach Einmalgabe (i.v., i.m.) innerhalb von 48 Stunden (10).

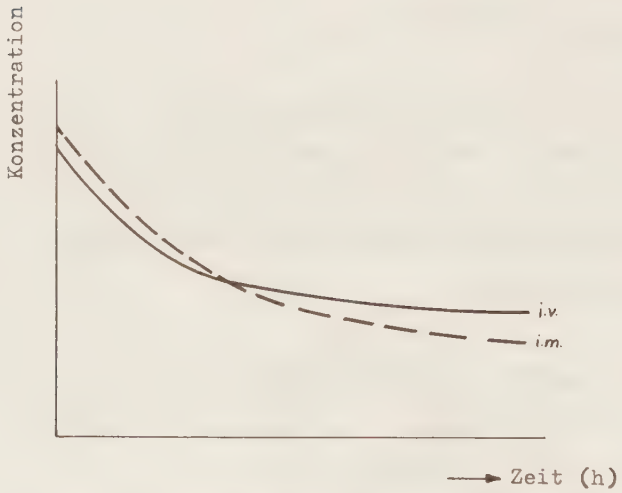


Abb. 3: Blutspiegel Ultracain® im Schweineversuch nach Einmalgabe.

Für die folgenden Versuche benutzten wir zwei verschiedene Rezepturen:

3.1.2.1. Ultracain R-Lösung 4 % mit Epinephrin 1,0mg%.

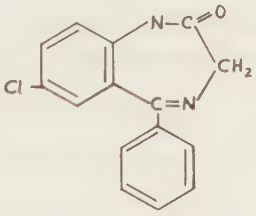
Das bedeutet: 1 ml Lösung enthält 40 mg Anästhetikum, außerdem 0,01 mg Adrenalin.

3.1.2.2. Ultracain®-Lösung 4 % mit Arterenol 4 mg%.

Das bedeutet: 1 ml Lösung enthält 40 mg Anästhetikum, außerdem 0,04 mg Noradrenalin.
An dieser Stelle darf bemerkt werden, daß die maximale Konzentration der Katecholamine (hier Adrenalin und Noradrenalin) nach einer internationalen Empfehlung nicht höher als 8 mg% betragen soll (14).

3.1.3. Valium®

Valium gehört in die große Gruppe der Psychopharmaka. Die spezifische Untergruppe heißt Ataraktika oder Tranquilizer. Chemisch handelt es sich um ein Benzodiazepin-Derivat mit der Bezeichnung 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (8).



Mit entsprechender Dosierung lassen sich folgende Effekte erzielen (22):

- Dämpfung von Angst- und Spannungszuständen

- Verringerung der zentralen Schmerzverarbeitung
- Distanzierung vom Behandlungsgeschehen
- Verminderung der Auflehnungsbereitschaft gegen äußere Aktionen (Zähmungseffekt)
- Muskelrelaxantion.

Angriffspunkt ist der limbische Cortex; dieser entspricht dem Rhinenzephalon. Hier werden vegetative und motorische Funktionen beeinflußt und vereinigt zu einer koordinierten Tätigkeit. Ferner reguliert der limbische Cortex das affektive Verhalten und ist von Bedeutung für die Korrelation von Emotionen mit körperlichen Vorgängen.

Valium ® wird langsam in zwei Stufen ausgeschieden. Die Halbwertszeit der ersten Stufe beträgt 7 - 10 Stunden, die der zweiten etwa 3 Tage. Eine Kumulation des Stoffes im Organismus ist also möglich. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Niere.
Für unsere Versuche verwendeten wir Valium ® 10, das bedeutet, daß 1 ml Lösung 10 mg Wirkstoff enthält.

3.2. Methode

In der vorliegenden Arbeit wollen wir der Frage nachgehen, ob durch Prämedikation mit Valium® die Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® verändert wird.

Um die Toxizität der einzelnen Untersuchungen miteinander vergleichen zu können, wählten wir als pharmakologische Kenngröße die LD_{50}.

Als Richtwerte für die Injektionsmengen der zu untersuchenden Anästhetika dienten uns die Untersuchungen von C. BAEDER u.a. (1); für Valium® waren wir auf die eigenen Versuche angewiesen.

Als Applikationsform wählten wir die intraperitoneale Injektion, die sich bei Kleintieren wie Mäusen, Ratten und Meerschweinchen gut bewährt hat, im Gegensatz zu der umständlichen i.v.- bzw. unsicheren i.m.-Gabe. Für die i.p.-Injektion wird empfohlen, das Tier mit dem Kopf nach unten zu lagern, da in dieser Haltung die Baucheingeweide in den oberen Teil der Bauchhhöhle fallen und beim Einstechen weniger die Gefahr besteht, die Eingeweide zu verletzen (21). Das Halten der Tiere in dieser Lage besorgte eine Hilfsperson.

Die zu verabreichenden geringen Injektionsmengen konnten wir nicht mit normalen Spritzen applizieren, sondern verwendeten zunächst eine Tuberkulinspritze mit Dosiereinrichtung. Für sehr kleine Mengen benutzten wir zusätzlich eine Hamiltonspritze mit Dosiereinrichtung und der Typenbezeichnung 725 CH 250 ul.

Zunächst ermittelten wir das Tiergewicht nur grob mittels einer Balkenwaage, die wir jedoch bald durch eine Präzisionswaage ersetzten. Diese gestattete uns, das Tiergewicht auf 1 g genau zu bestimmen.
Um die Versuche rationell zu gestalten, erstellten wir Tabellen, aus denen die gewünschten Dosen bei gegebenen Mausgewichten abgelesen werden konnten. Nach folgender Formel errechneten wir die Tabellen:

$$\text{Injektionsmenge (ml)} = \frac{\text{Gewicht (kg) x Dosis (mg/kg)}}{\text{Gehalt der Lösung (mg/ml)}}$$

Tabellen 1 - 3 (siehe Anhang S. 48-51).

Zunächst führten wir zur Groborientierung einen Pilotversuch durch mit einer kleinen Zahl von Tieren. Mit einer erweiterten Tierzahl folgten dann zur weiteren Orientierung die Vorversuche, die schließlich den Hauptversuch ermöglichten. Diesen führten wir mit einer großen Tierzahl durch, um die Ergebnisse statistisch absichern zu können.

3.3.1. Pilotversuch

Als Material verwendeten wir:

- Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%
- Valium® 10

- Tuberkulinspritze mit Einmalkanülen
- männliche und weibliche NMRI-Mäuse.

3.3.2. Ergebnisse des Pilotversuchs (siehe Tab. 4 und 5 im Anhang Seite 52).

Aus den Tabellen kann man folgendes ablesen:
Ultracain ® mit Epinephrin:
während bei der Dosis 150 mg/kg keine Tiere ausfallen, erhöht sich der letale Ausgang bei der Dosis 179 mg/kg schlagartig auf 70 %.

Valium ®: kein Ausfall bei der Dosis 30,3 mg/kg, jedoch 100 % letaler Ausgang bei der Dosis 60,8 mg/kg.

3.3.3. Vorversuche

Aufgabe der Vorversuche war es, die Letalitätsdosis von 0 - 100 % zu ermitteln.
Nach Auswertung der Ergebnisse des Pilotversuchs legten wir für die Vorversuche nachstehenden Ablauf fest:

- Gewicht der Mäuse 19 - 23 g.
- Es wurden nur gleichgeschlechtliche Tiere verwendet, in unserem Fall Männchen (♂).
- Verwendete Anästhetika:
  Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg%
  Ultracain ® 2 % mit Arterenol 2 mg%
  Ultracain ® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg%

Die beiden letzten Lösungen stellten wir uns durch Verdünnen der Originallösung mit sterilem Aqua destillata her.

- Die Startdosis für die Anästhetika betrug jeweils 100 mg/kg, für Valium ® 10 mg/kg.
- Die Beobachtungszeit post injectionem betrug 48 Stunden.

3.3.4. Ergebnisse der Vorversuche (siehe Tab. 6, 7, 8 9 und 10 im Anhang Seite 53-55).

Es zeigte sich:
für Ultracain ® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%: kein Ausfall bei der Dosis 100 mg/kg, jedoch 16,7% bei der Dosis 120 mg/kg,

für Ultracain ® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg%: kein Ausfall bei der Dosis 120 mg/kg, jedoch ab der Dosis 130 mg/kg ein letaler Ausgang von 16,7 %,

für Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg%: kein letaler Ausgang bei der Dosis 120 mg/kg, 50%iger letaler Ausgang bei der Dosis 130 mg/kg,

für Ultracain ® 2 % mit Arterenol 2 mg%: kein Ausfall von Tieren bei der Dosis 100 mg/kg, jedoch 33,3 % tote Tiere bei der Dosis 120 mg/kg,

Valium ®: bis einschließlich zu der Dosis 45 mg/kg kein letaler Ausgang; ab der Dosis 50 mg/kg schlagartiger Ausfall von 33,3 % der Tiere. Um die Dosis, bei der die ersten

Toten auftraten genauer festlegen zu können, injizierten wir 3 weitere Gruppen, diesmal jedoch zu je 20 Tieren, um einen genaueren Wert zu erhalten (siehe Tab. 11 im Anhang Seite 55).

Dabei zeigte sich, daß bei einer Gruppenstärke von je 20 Tieren und einer Dosis zwischen 48 und 50 mg/kg jeweils 1 Tier ausfällt. Diese Dosierung wählten wir für die Hauptversuche als Prämedikationsdosis, da der O-Wert mit unseren Voraussetzungen nicht exakt zu ermitteln war.

3.3.5. Hauptversuche

Sinn der Hauptversuche war es, die LD_{50} für die Lokalanästhetika Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% und Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% bei Prämedikation mit Valium® zu ermitteln.
Aufgrund der Ergebnisse der Vorversuche legten wir für die Hauptversuche folgendes fest:

- Prämedikationsdosis für alle Versuche mit Valium® = 50 mg/kg.
- Startdosis für beide Anästhetika = 35 mg/kg.
- Für die Hauptversuche mit dem Lokalanästhetikum Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% verwendeten wir 6 Gruppen zu je 20 Tieren (A1 - A6). Parallel dazu prämedizierten wir 6 weitere Gruppen zu je 20 Tieren mit Valium® (50 mg/kg), um sie nach 10 Minuten mit denselben Anästhetikadosen wie bei den A-Gruppen zu injizieren (B1 - B6). Jeweils starteten wir mit den Dosen 35 mg/kg, ansteigend bis 175 mg/kg (100 % letaler Ausgang bei Prämedikation).
- Für die Hauptversuche mit dem Lokalanästhetikum Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% galt ähnliches: Wir verwendeten 5 Gruppen zu je 20 Tieren (C1 - C5) und 5 weitere Gruppen (D1 - D5). Letztere wurden ebenfalls mit Valium® (50 mg/kg) wie bereits zuvor erwähnt prämediziert. Wir starteten jeweils mit den Anästhetikadosen 35 mg/kg ansteigend bis 125 mg/kg (100 % letaler Ausgang bei Valium® - Prämedikation).

3.3.6. Ergebnisse der Hauptversuche (Tab. 12 und 13 im Anhang Seite 56-57).

Es zeigte sich für
Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%: während bis einschließlich der Anästhetikum-Dosis von 100 mg/kg keine Ausfälle zu verzeichnen waren, stellten sich diese bereits nach Valium® - Prämedikation bei der Anästhetikum-dosis 35 mg/kg mit 15 % ein.
Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg%: hier erkennt man, daß bis einschließlich 90 mg/kg Anästhetikumdosis kein letaler Ausgang zu verzeichnen war. Nach Valium® - Prämedikation fallen bei der Anästhetikumdosis 35 mg/kg bereits 10 % der Tiere aus. 100%igen letalen Ausgang erreicht man nach Valium®-Prämedikation bereits bei der Anästhetikum-Dosis 125 mg/kg, im Gegensatz zu Ultracain® 4% mit Epinephrin 1,0 mg%, bei dem man den 100%igen letalen Ausgang erst bei der Anästhetikum-Dosis 175 mg/kg erreicht.

4. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Als pharmakologisch toxische Kenngröße der akuten Vergiftung wählten wir die LD_{50}. Darunter versteht man diejenige mittlere, letale (tödliche) Dosis, bei der 50 % der Tiere sterben und 50 % der Tiere überleben. Die LD_{50} wird deshalb für die mathematische Auswertung von Versuchsergebnissen gewählt, weil die Berechnung z.B. LD_{100} oder LD_0 nicht in gleicher Weise möglich ist.

Es boten sich drei Verfahren an: Die Aktivitätsbestimmungen ohne graphische Darstellung nach B. BEHRENS (2) sowie diejenige nach G. KÄRBER (11) und das Probitverfahren.

Nach diesen drei Methoden werteten wir die Vor- und Hauptversuche aus.

4.1. Methode nach B. BEHRENS

Während das arithmetische Mittel eines Kollektives den Punkt bezeichnet, von dem aus betrachtet die Summe der positiven und negativen Abweichungen gleich ist, bezeichnet man als Zentralwert den Punkt, von dem aus gesehen die Anzahl der positiven und negativen Abweichungen dieselbe ist. Bei der Bestimmung des arithmetischen Mittels kann ein einziger stark abweichender Wert nach der einen oder anderen Seite das Gesamtergebnis außerordentlich beeinflussen, vor

allem dann, wenn die Untersuchung nur an einem geringen Tiermaterial durchgeführt wurde. Es erhebt sich daher die Frage, ob es erlaubt ist, stark abweichende Resultate auszulassen. J. H. BURN (7) wendet sich gegen die Elimination solcher stark abweichender Werte, da das Mittel aus z.B. sechs Ergebnissen, von denen eines anders ist als die anderen fünf, dem richtigen Mittelwert wahrscheinlich näher kommt als ein Mittel aus nur fünf einander ähnlichen Ergebnissen. Bei der Bestimmung des Zentralwertes tritt ein solcher Wert nicht in Erscheinung. Die Bestimmung des Zentralwertes, also der Dosis, bei der gleich viel Tiere zugrunde gehen wie überleben (ist gleich LD_{50}), geschieht derart, daß einzelne Tiergruppen verschiedene Dosen des Präparates erhalten und man nun ermittelt, bei welcher Dosis mehr bzw. weniger als die Hälfte der Tiere getötet werden.
Zwischen diesen beiden Dosen muß der gesuchte Wert liegen. An einem fiktiven Beispiel soll das etwas umständlich wirkende Verfahren dargestellt werden:

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
75	6	0	---	---
83	5	1	1/6	1/17
91	3	3	3/6	4/15
100	2	4	4/6	8/16
110	4	2	2/6	10/16
121	2	4	4/6	14/16
133	0	6	---	---

Ü = Überlebende T = letaler Ausgang

Aus der Tabelle, die das Versuchsresultat wiedergibt, kann man zunächst nicht die Dosis ermitteln, bei welcher mehr oder weniger als die Hälfte der Tiere sterben. Um zu einem brauchbaren Resultat zu gelangen, ging BEHRENS von folgender Überlegung aus:
Wenn ein Tier bei einer niederen Dosis eingegangen ist, so wäre es auch bei allen höheren Dosen, die untersucht wurden, eingegangen; und umgekehrt, ein Tier, das eine hohe Dosis überlebte, hätte alle niedrigeren Dosen ebenfalls überlebt. Zählt man daher zu einer Gruppe alle

Überlebenden, die höhere Dosen erhielten, und alle Toten, die niedrigere Dosen erhielten, dazu, so erhält man eine Zahl, die den Nenner eines Bruches darstellt, dessen Zähler die Zahl der Toten dieser Gruppe, vermehrt durch die Zahl der Toten, die niedere Dosen erhielten, bildet.

Es gilt also für die Dosis 100 (im Beispiel) folgendes Rechenverfahren:

Überlebende 2, dazu kommen 4, die die Dosis 110 überlebt haben, und 2, die die Dosis 121 überlebt haben.

Tote 4, dazu kommen 3, die die Dosis 91 nicht überlebt haben, und 1, das die Dosis 83 nicht überlebt hat.

Insgesamt 16 Tiere, davon 8 Tote.

Die Dosis, die 50 % der Tiere tötet, ist demnach die Dosis 100.

Fazit:

Beobachtete Sterblichkeit = tote Tiere einer Dosis/injizierte Tiere dieser Dosis.

Abgeleitete Sterblichkeit = tote Tiere einer Dosis vermehrt um tote Tiere niedrigerer Dosen/injizierte Tiere dieser Dosis vermehrt um Überlebende höherer Dosen vermehrt um tote Tiere niedrigerer Dosen.

4.2. Methode nach G. KÄRBER

Das Verfahren führt auch bei starker Streuung zu brauchbaren Ergebnissen und ist in gleicher Weise für arithmetisches und geometrisches Ansteigen der im Reihenversuch geprüften Dosen exakt anwendbar.
Unter diesen Gesichtspunkten wurde der Berechnung der LD_{50} folgende Formel zugrunde gelegt:

$$LD_{50} = D_m - \frac{\Sigma(z \cdot d)}{m}$$

Es bedeutet dabei:

D_m = Dosis, bei der alle Tiere reagieren = Dosis mortalis.

z = Die halbe Summe der positiv reagierenden Tiere von je 2 aufeinanderfolgenden Dosen.

d = Die Differenz der Zahlenwerte zweier aufeinanderfolgender Dosen.

m = Anzahl der Tiere in jeder Gruppe.

4.3. Probit-Verfahren

Mit Hilfe der Probit-Analyse werden die mittlere letale Dosis (LD_{50}) sowie deren Standardabweichung geschätzt. Damit ist man in der Lage Vertrauensintervalle für die LD_{50} anzugeben.
Ausgangspunkt der Probit-Analyse ist eine Dosis-Wirkungskurve. Eine solche Kurve hat folgendes Aussehen:

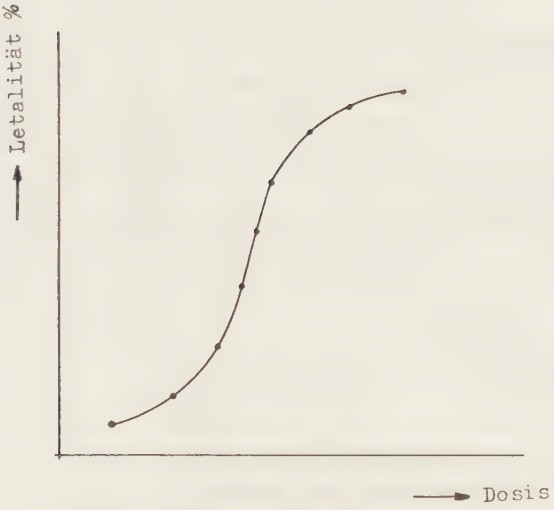


Abb. 4: Dosis-Wirkungskurve

Sollte sich diese Form nicht aus dem Untersuchungsmaterial ergeben, so kann man mit Hilfe von Transformationen (z.B. durch Verwendung der Logarithmen der Dosen) eine Dosis-Wirkungskurve dieser Form gewinnen. Eine solche s-förmige Kurve kann als Summenhäufigkeitskurve einer Normalverteilung interpretiert werden. Entsprechend dem bekannten Prinzip der Herstellung von Wahrscheinlichkeitspapier wird eine Ordinatentransformation derart durchgeführt, daß die Kurve zu einer Geraden wird:

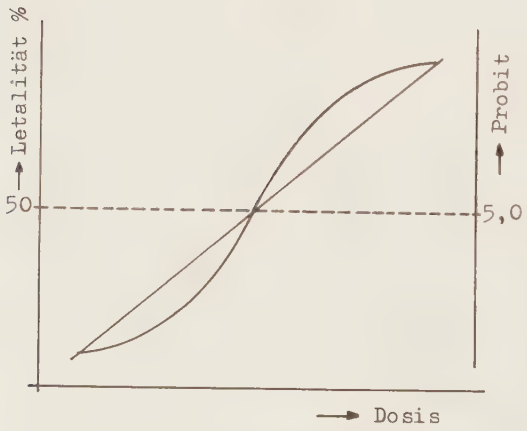


Abb. 5: Dosis-Wirkungskurve nach Ordinatentransformation

Der Maßstab auf der Ordinate (für die Gerade) wird dadurch gestreckt bzw. gestaucht. Indem man diesen Maßstab wieder in äquidistante Teile teilt, erhält man (nach einer weiteren linearen Transformation) die Probits, sodaß ein Zusammenhang zwischen Dosis und Probits hergestellt wird, der auf der Annahme der Normalverteilung beruht. Somit ist jedem Probit wiederum eine prozentuale Summenhäufigkeit zugeordnet. Die verschiedenen Transformationen werden so gewählt, daß Probit = 5 der LD_{50} entspricht (17).

Die Probit-Analyse läuft nun wie folgt ab:
In ein Achsenkreuz, auf dessen Abszisse die Dosen und auf dessen Ordinate die den Probits zugeordneten Summenhäufigkeiten der Sterblichkeit aufgetragen sind, werden nun die einzelnen Versuchsergebnisse in Form von Punkten eingetragen. Unter der Annahme der Normalverteilung (auf der das gesamte Verfahren beruht), müßte sich im Idealfall eine Gerade ergeben:

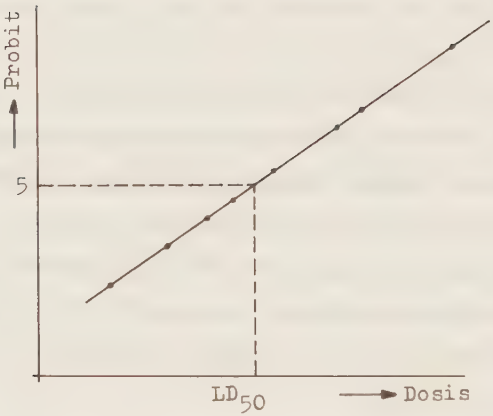


Abb. 6: Den Probits zugeordnete Summenhäufigkeit der Sterblichkeit in Abhängigkeit der Dosis.

Man sucht auf der Probit-Achse den Wert 5 und ermittelt die zugehörige mittlere letale Dosis. Rechnerische Probleme ergeben sich dadurch, daß sich die ideale Gerade im Normalfall nicht ergibt, sondern daß die Punkte für die einzelnen Messungen mehr oder minder um eine Gerade verstreut liegen:

Vergleicht man die 3 Methoden miteinander, so kann man zunächst feststellen, daß man mit der Methode nach G. KÄRBER und mit dem Probit-Verfahren definitive Werte erhält, wohingegen die Methode nach B. BEHRENS nur ein Intervall angibt, innerhalb dessen der gesuchte Wert liegt.
Bezüglich der Toxizität sieht es so aus, als sei Ultracain® mit Epinephrin verträglicher als Ultracain® mit Arterenol (größere LD_{50}-Werte). Die Verdünnungen beider Präparate zeigen praktisch keine Änderung der LD_{50}-Werte.

Durch die Prämedikation mit Valium® steigt die Toxizität rapid an (kleinere LD_{50}-Werte), wobei es so aussieht, als sei Ultracain® mit Arterenol durch die Prämedikation mit Valium® toxischer als Ultracain® mit Epinephrin durch dieselbe Prämedikation.

4.5. Statistische Auswertung

Die Methoden nach B. BEHRENS und G. KÄRBER ermöglichen keine statistischen Aussagen. Um diese machen zu können, ließen wir die Versuchsergebnisse der Vor- und Hauptversuche aller verwendeten Präparate nach der Probit-Analyse auswerten, einem heute allgemein anerkannten und gebräuchlichen Verfahren, das aber die Verwendung einer Rechenanlage erfordert, die uns die Farbwerke Hoechst A.G. freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat.

4.5.1. Ergebnisse der statistischen Auswertung
(dazu siehe Tab. 28 - 34 im Anhang, Seite 69-75)

Es wurden gegenübergestellt und verglichen die nachfolgenden Präparate. Die Abkürzungen derselben stehen in Klammern dahinter und werden für den weiteren Rechengang benutzt.

Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% (U 4 % E)
Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg% (U 2 % E)
Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% (U 2 % E)
Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg% (U 2 % A)
Valium® und Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% (V+U 4 % E)
Valium® und Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% (V+U 4% A)

1) U 4 % E gegen U 2 % E
2) U 4 % E gegen U 4 % A
3) U 4 % E gegen U 2 % A
4) U 4 % E gegen V + U 4 % E
5) U 4 % E gegen V + U 4 % A
6) U 2 % E gegen U 4 % A
7) U 2 % E gegen U 2 % A
8) U 2 % E gegen V + U 4 % E
9) U 2 % E gegen V + U 4 % A
10) U 4 % A gegen U 2 % A
11) U 4 % A gegen V + U 4 % E
12) U 4 % A gegen V + U 4 % A
13) U 2 % A gegen V + U 4 % E

14) U 2 % A gegen V + U 4 % A

15) V + U 4 % E gegen V + U 4 % A

Die Signifikanzprüfung auf dem 95%-Niveau erfolgt nach der Methode SACHS (15). Danach besteht zwischen zwei mittleren letalen Dosen dann ein signifikanter Unterschied auf dem 95%-Niveau, wenn

$$\left| LD_1\ 50 - LD_2\ 50 \right| > 1{,}96 \cdot s_{diff} \quad ,$$

wobei

$$s_{diff} = \sqrt{s_1^2 + s_2^2}$$

Die Einzelberechnungen der auf Seite 32/33 gegenübergestellten Präparate (1 - 15) sind im Anhang auf den Seiten 76 - 83 ausgeführt.

Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in dem nachfolgenden Schaubild zusammengefaßt:

Präparate	U 4 % E	U 2 % E	U 4 % A	U 2 % A	V + U 4 % E	V + U 4 % A
U 4 % E		nein	nein	nein	ja	ja
U 2 % E	nein		nein	nein	ja	ja
U 4 % A	nein	nein		nein	nein	ja
U 2 % A	nein	nein	nein		ja	ja
V + U 4 % E	ja	ja	nein	ja		nein
V + U 4 % A	ja	ja	ja	ja	nein	

Eine andere Möglichkeit der Signifikanzprüfung besteht darin, über einer Dosisskala die Ergebnisse ohne Prämedikation mit Valium ® und dieselben mit Valium ® jeweils in ihren Vertrauensgrenzen einzuzeichnen.
Gesicherte Unterschiede zwischen den Ergebnissen bestehen nur dann, wenn sich die zugehörigen Vertrauensbereiche bei Projektion auf die Dosisskala nicht überlappen.

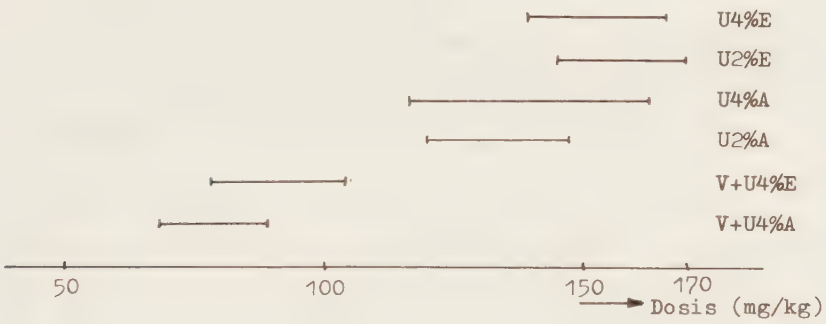


Abb. 8: Vertrauensbereiche aller untersuchten Präparate

Während man nach der Berechnung der LD_{50}-Werte zunächst den Eindruck hatte, daß Ultracain ® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% verträglicher ist als Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg%, so zeigt sich nach der Signifikanzprüfung, daß zwischen beiden bezüglich der Toxizität kein signifikanter Unterschied auf dem 95%-Niveau besteht.

Auch die Verdünnungen der zuvor genannten Präparate unterscheiden sich nicht signifikant. Bestätigt wird allerdings, daß eine erhebliche Toxizitätssteigerung der beiden unverdünnten Anästhetika durch die Prämedikation mit Valium ® eintritt.
Die vermutete höhere Toxizität von Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg% durch Prämedikation mit Valium ® gegenüber Ultracain ® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%, ebenfalls durch Prämedikation mit Valium ®, ist nicht signifikant.

5. DISKUSSION

Die Frage, die wir uns in der Einleitung gestellt haben, ob eine Veränderung der Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® mit den Katecholaminen Adrenalin bzw. Noradrenalin durch Prämedikation mit dem Tranquilizer Valium® zu beobachten ist, können wir wie folgt beantworten:
Die Toxizität der Anästhetika wird durch Valium® signifikant erhöht. Diese Aussage haben wir durch Nachprüfen der Signifikanz erhärten können.
In den beiden folgenden Diagrammen kann man eine deutliche Linksverschiebung (dies bedeutet eine Toxizitätssteigerung) erkennen.

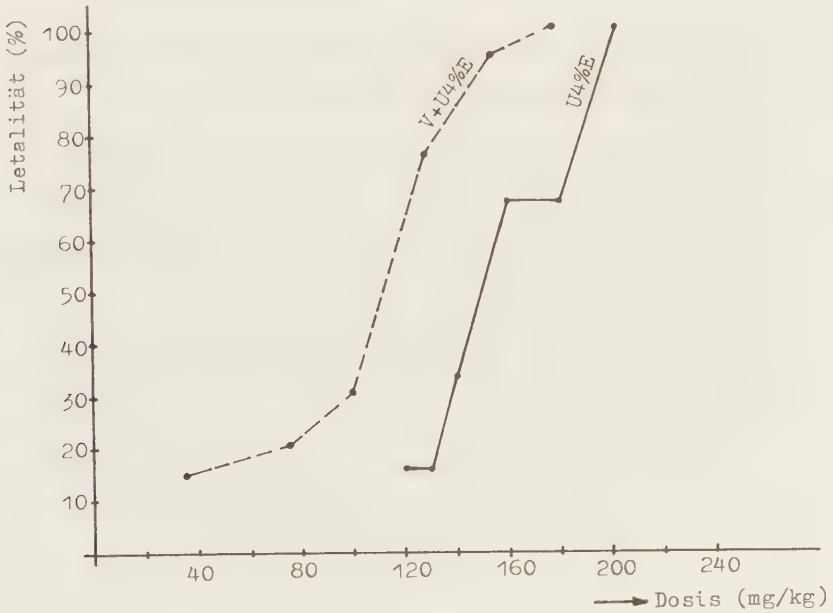


Abb. 9: Dosis-Wirkungskurve von Ultracain® 4 % Epinephrin mit und ohne Prämedikation

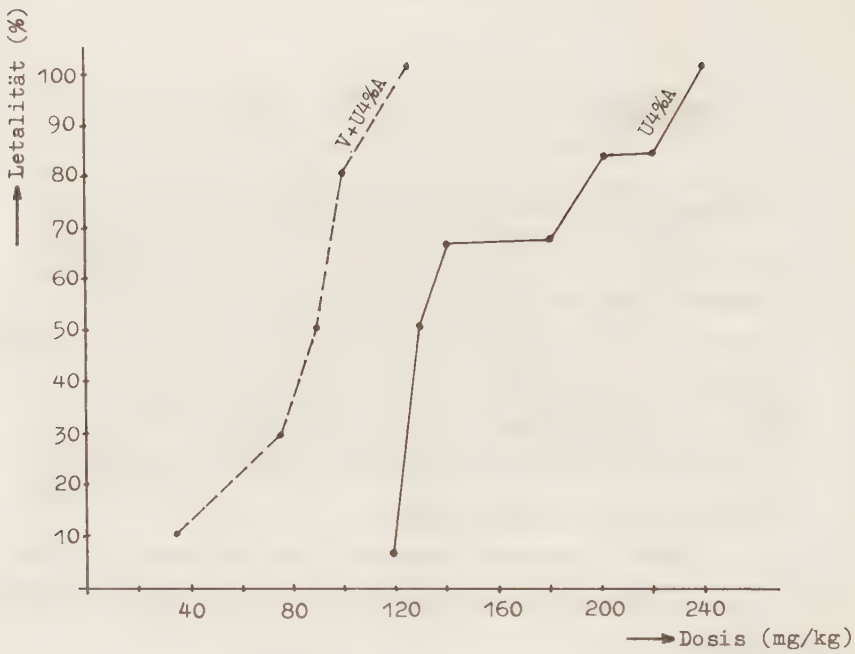


Abb. 10: Dosis-Wirkungskurve von Ultracain® 4% Arterenol mit und ohne Prämedikation

Trotzdem muß festgestellt werden, daß die Versuche nur in Grenzen auf den Menschen übertragbar sind. Sie zeigen aber, daß man dem Toxizitätsproblem mehr Beachtung schenken muß als bisher praktiziert.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse noch weiter zu untermauern, sollten die Präparate an mehreren Tierarten geprüft werden (21).

Die praktische Konsequenz aus diesen Ergebnissen muß lauten: Die Prämedikation mit Valium® soll auf die

folgenden Fällen beschränkt bleiben:

1. Kinder, bei denen eine normale Behandlung nicht möglich ist, bzw. die sich schon weigern im Behandlungsstuhl Platz zu nehmen.
2. Erwachsene, die übernervos, außerordentlich sensibel, psychisch labil und überreizt sind.
3. Problempatienten, die man sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen antrifft.

Aufgrund der Erkrankungssymptome kann man bei diesen Patienten noch folgende Untergruppen bilden:

a) Geisteskrankheiten, Gemütskrankheiten, Debilitas
b) Erzieherische Fehlleistungen
c) Neurovegetativer Formenkreis
d) Neurotische Störungen.

SCHULTE (16) hat in einer repräsentativen Untersuchung unter anderem festgestellt, daß die allgemeine Zwischenfallsrate in Baden-Württemberg von 3 % auf 17 % angestiegen ist. Dieser Anstieg ist mit großer Wahrscheinlichkeit dadurch zu begründen, daß daran die hohen Katecholamingehalte (Adrenalin bzw. Noradrenalin) verantwortlich sind. Die "New York Drug Association" empfiehlt, die Katecholamingehalte nicht größer als 1 : 50 000 = 0,02 mg/ml Lösung ansteigen zu lassen. In praxi jedoch kann man feststellen, daß viele Präparate den oben angegebenen Wert bis zum 6-fachen überschreiten.

Die Konsequenz aus dieser Untersuchung besteht im Absenken der zu hohen Katecholamingehalte auf den international empfohlenen Richtwert.
Da im klinischen Betrieb Zwischenfälle bei der Prämedikation mit Valium® nicht auszuschließen sind, besonders bei der Kinderbehandlung, folgt als weitere Konsequenz: die empfohlene Maximaldosis für Valium® soll auf 50% reduziert werden.

Unsere Untersuchungen ergaben außerdem, daß die Verdünnungen der beiden benutzten Präparate genau so toxisch sind wie die unverdünnten.
Ultracain® mit Arterenol (Noradrenalin) ist in der hier verwendeten Konzentration nicht harmloser als Ultracain® mit Epinephrin (Adrenalin). Aus der Graphik der Seite 35 können wir sogar erkennen, daß das zuerst genannte Anästhetikum etwas toxischer ist als das zweite, jedoch besteht kein signifikanter Unterschied auf dem 95%-Niveau.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Tierversuch wurde geprüft, ob durch die Prämedikation mit Valium® eine Veränderung der Toxizität der Lokalanästhetika Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% und Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% zu beobachten ist. Gleichzeitig prüften wir, ob die verdünnten Lösungen Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg% und Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg% genauso toxisch sind wie die beiden oben beschriebenen Originallösungen.

Als Versuchstiere wählten wir männliche NMRI-Mäuse von 19 bis 23 g.

Die Präparate wurden 816 Tieren i.p. appliziert.

Zunächst führten wir mit 43 männlichen und 3 weiblichen NMRI-Mäusen einen Pilotversuch zur Groborientierung durch. Dabei zeigte sich für Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%, daß bei der Dosis 150 mg/kg kein letaler Ausgang zu verzeichnen ist, der jedoch bei der Dosis 179 mg/kg schlagartig auf 70 % ansteigt.

Bei Valium® zeigte sich: Kein Ausfall bei der Dosis 30,3 mg/kg, jedoch 100 % letaler Ausgang bei der Dosis 60,8 mg/kg.

Aufgrund der Erfahrungen mit dem Pilotversuch führten wir die nachfolgenden Vorversuche mit einer erweiterten Tierzahl (330) durch und ermittelten für die folgenden Präparate

die Letalitätsdosen von 0 - 100 %:

Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%

Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg%

Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg%

Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg%

Die beiden letzten Lösungen stellten wir uns durch Verdünnen der Originallösung mit sterilem Aqua destillata her.

Die Startdosis für die Anästhetika betrug jeweils 100 mg/kg, für Valium® 10 mg/kg.

Die Beobachtungszeit post injectionem betrug 48 Stunden.

Die Ergebnisse der Vorversuche zeigten:

Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% :

kein Ausfall bis zur Dosis 100 mg/kg.

Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg%:

kein Ausfall bis zur Dosis 120 mg/kg.

Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg%:

kein Ausfall bis zur Dosis 120 mg/kg.

Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg%:

kein Ausfall bis zur Dosis 100 mg/kg.

Valium®:

kein Ausfall bis zur Dosis 45 mg/kg.

Sinn der sich anschließenden Hauptversuche war es, die LD_{50} für die Lokalanästhetika Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% und Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% bei Prämedikation mit Valium® zu ermitteln.

Um eine statistische Aussage machen zu können, erhöhten wir die Tierzahl pro Gruppe auf 20.
Aufgrund der Ergebnisse der Vorversuche legten wir folgendes fest:
Prämedikationsdosis für alle Versuche mit Valium ® ist 50 mg/kg.
Startdosis für beide Anästhetika ist 35 mg/kg.
6 Gruppen zu je 20 Tieren erhielten mit 35 mg/kg beginnend Ultracain ® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%. Parallel dazu prämedizierten wir 6 weitere Gruppen zu je 20 Tieren mit Valium ® (50 mg/kg), um sie nach 10 Minuten mit denselben Anästhetikadosen wie bei den zuvor beschriebenen Gruppen zu injizieren.
Ähnlich sind wir bei der Untersuchung mit dem Anästhetikum Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg% verfahren, jedoch mit dem Unterschied, daß wir statt jeweils 6, im zweiten Fall jeweils 5 Gruppen verwendeten.
Insgesamt benötigten wir für die Hauptversuche 440 Tiere.

Bei der statistischen Nachprüfung der Ergebnisse auf dem 95%-Niveau zeigte sich, daß die Toxizität der Anästhetika Ultracain ® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% und Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg% signifikant erhöht wird durch die Prämedikation mit Valium ®. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Anästhetika nach Valium ® Prämedikation bezüglich ihrer Toxizität.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAEDER, C. und Mitarb. "Untersuchungen zur Verträglichkeit von Carticaine, einem neuen Lokalanästhetikum". Prakt. Anästhesie 9, 147-152 (1974).

2. BEHRENS, B. und L. SCHLOSSER: "Beitrag zur Bestimmung der LD_{50} und der Berechnung ihrer Fehlerbreite". Naunyn-Schmiedebergs Arch. 230, 59 (1957).

3. BLACK, A.: "Diazepam". Brit. dent. J. 125, 244 (1968).

4. BLATCHLEY, D.: "Safer Anaesthesia for the Ambulant Patient". Brit. dent. J. 110, 133-135 (1961).

5. BOAKES, A.J., D.R. LAURENCE, K.W. LOVEL, R. O'NEIL and P.J. VERRILL: "Adverse reactions to local Anaesthetic/Vasoconstrictor Preparations". Brit. dent. J. 133, 137-140 (1972).

6. BROWN, P.R.H., D.M.G. MAIN and L.J.I. MURRAY: "Diazepam in Dentistry". Brit. dent. J. 125, 498-501 (1968).

7. BURN, J.H.: "Biologische Auswertungsmethoden". 2. Aufl. Berlin: Springer 1937.

8. ESTLER, C.J.: "Pharmakologie für Zahnmediziner". 1. Aufl. Stuttgart - New York: Schattauer 1974.

9. HERGOTT, J.: "Mündliche Mitteilung".

10. HOFER, H., R. EBERL und H. ALTMANN: "Pharmakokinetische Untersuchungen mit ^{35}S-markiertem Carticaine". Prakt. Anästhesie 9, 157-161 (1974).

11. KÄRBER, G.: "Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche". Naunyn-Schmiedebergs Arch. 162, 480 (1931).

12. KIRSCHNER, H.: "Indikation und Grenzen der Anwendung eines psychotropen Wirkstoffes in der Zahnheilkunde". Dtsch. zahnärztl. Z. 18, 1124-1129 (1963).

13. MUSCHAWECK, R. und R. RIPPEL: "Ein neues Lokalanästhetikum (Carticain) aus der Thiophenreihe". Prakt. Anästhesie 9, 135-146 (1974).

14. NEW YORK HEART ASSOCIATION : "Lebensbedrohende Zwischenfälle in der zahnärztlichen Praxis" Nach SCHIJATSCHKY, M.; In: 2. Aufl. Berlin: Quintessenz-Verlag (1970)

15. SACHS, L.: "Angewandte Statistik". 4. Aufl. Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1974.

16. SCHULTE, W.: "Das Ansehen unseres Standes, der Schmerz-, Angst-, Anästhesiekomplex - vor 10 Jahren und heute". ZM 67, 381-386 und 661-666 (1971).

17. SFORZA, C.: "Biometrie - Grundzüge der biologisch-medizinischen Statistik". 2. Aufl. Stuttgart: Gustav-Fischer 1969.

18. SHEPHERD, P.R. and J.H. AUST: "Diazepam". Brit. dent. J. 125, 184 (1968).

19. SPIEGEL, A. und R. GÖNNERT: "Neue Käfige für Mäuse und Ratten". Z. Versuchstierk. 1, 38 und 46 (1961).

20. STARKENSTEIN, E.: "Lehrbuch der Pharmakologie". 1. Aufl. Wien: Deutiche (1938).

21. THER, L.: "Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung". 1. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft 1965.

22. TRIADAN, H., Ch. ZBINDEN und E. RÖTTIG: "Prämedikation überängstlicher Patienten in der zahnärztlichen Praxis". Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 80, 1213-1233 (1970).

23. UTZ, W.: "Therapiemöglichkeiten bei schwer behandelbaren Patienten". Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 777-780 (1968).

24. WEBER, E.: "Grundriß der biologischen Statistik". 7. Aufl. Stuttgart: Gustav-Fischer 1972.

25. WÖRNER, H.: "Mündliche Mitteilung".

8. ANHANG

Rechenbeispiel für Erstellung der Dosierungstabellen

Mausgewicht 23 g

Dosis 100 mg/kg

Lösung 4 %

Es gilt die Formel:

$$\text{Injektionsmenge (ml)} = \frac{\text{Gewicht (kg) x Dosis (mg/kg)}}{\text{Gehalt der Lösung (mg/ml)}}$$

Nach Einsetzen folgt:

$$\text{Injektionsmenge (ml)} = \frac{0{,}023 \times 100}{40}$$

$$\text{Injektionsmenge (ml)} = 0{,}06 \text{ ml}$$

Tabelle 1: Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% bzw. Ultracain® mit Arterenol 4 mg%

Tiergewicht in g	Dosis (mg/kg)	Injektionsmenge (ml) 100	120	130	140	160	180	200	220	240
18		0,05	0,05	0,06	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11
19		0,05	0,06	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,10	0,11
20		0,05	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,12
21		0,05	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,11	0,12	0,13
22		0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,12	0,13
23		0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10	0,12	0,13	0,14
24		0,06	0,07	0,08	0,08	0,10	0,11	0,12	0,13	0,14
25		0,06	0,08	0,08	0,09	0,10	0,11	0,13	0,14	0,15
26		0,07	0,08	0,08	0,09	0,10	0,12	0,13	0,14	0,16
27		0,07	0,08	0,09	0,09	0,11	0,12	0,14	0,15	0,16
28		0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,13	0,14	0,15	0,17
29		0,07	0,09	0,09	0,10	0,12	0,13	0,15	0,16	0,17
30		0,08	0,09	0,10	0,11	0,12	0,14	0,15	0,17	0,18
31		0,08	0,09	0,10	0,11	0,12	0,14	0,16	0,17	0,19
32		0,08	0,10	0,10	0,11	0,13	0,14	0,16	0,18	0,19

Tabelle 2: Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg% bzw. Ultracain® mit Arterenol 2 mg%

	Injektionsmenge (ml)						
Tiergewicht in g	Dosis (mg/kg) 100	120	130	140	160	180	200
18	0,09	0,11	0,12	0,13	0,14	0,16	0,18
19	0,10	0,11	0,12	0,13	0,15	0,17	0,19
20	0,10	0,12	0,13	0,14	0,16	0,18	0,20
21	0,11	0,13	0,14	0,15	0,17	0,19	0,21
22	0,11	0,13	0,14	0,15	0,18	0,20	0,22
23	0,12	0,14	0,15	0,16	0,18	0,21	0,23
24	0,12	0,14	0,16	0,17	0,19	0,22	0,24
25	0,13	0,15	0,16	0,18	0,20	0,22	0,25
26	0,13	0,16	0,17	0,18	0,21	0,23	0,26
27	0,14	0,16	0,18	0,19	0,22	0,24	0,27
28	0,14	0,17	0,18	0,20	0,22	0,25	0,28
29	0,15	0,17	0,19	0,20	0,23	0,26	0,29
30	0,15	0,18	0,20	0,21	0,24	0,27	0,30
31	0,16	0,19	0,20	0,22	0,25	0,28	0,31
32	0,16	0,19	0,21	0,22	0,26	0,29	0,32

Tabelle 3: Valium ®

Tiergewicht in g	Dosis (mg/kg)	Injektionsmenge (ml) 10	15	20	25	30	35	40
18		0,04	0,05	0,07	0,09	0,11	0,13	0,14
19		0,04	0,06	0,08	0,10	0,11	0,13	0,15
20		0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,14	0,16
21		0,04	0,06	0,08	0,11	0,13	0,15	0,17
22		0,04	0,07	0,09	0,11	0,13	0,15	0,18
23		0,05	0,07	0,09	0,12	0,14	0,16	0,18
24		0,05	0,07	0,10	0,12	0,14	0,17	0,19
25		0,05	0,08	0,10	0,13	0,15	0,18	0,20
26		0,05	0,08	0,10	0,13	0,16	0,18	0,21
27		0,05	0,08	0,11	0,14	0,16	0,19	0,22
28		0,06	0,08	0,11	0,14	0,17	0,20	0,22
29		0,06	0,09	0,12	0,15	0,17	0,20	0,23
30		0,06	0,09	0,12	0,15	0,18	0,21	0,24
31		0,06	0,09	0,12	0,16	0,19	0,22	0,25
32		0,06	0,10	0,13	0,16	0,19	0,22	0,26

Tabelle 6: Präparat: Ultracain® 4% mit Epinephrin 1,0mg%

Anzahl d.Tiere	i.p.-Dosis (mg/kg)	Überlebende	%	Letaler Ausgang	%
6	100	6	100,0	0	0
6	120	5	83,3	1	16,7
6	130	5	83,3	1	16,7
6	140	4	66,7	2	33,3
6	160	2	33,3	4	66,7
6	180	2	33,3	4	66,7
6	200	0	0	6	100,0

Tabelle 7: Präparat: Ultracain® 2% mit Epinephrin 0,5 mg%

Anzahl d.Tiere	i.p.-Dosis (mg/kg)	Überlebende	%	Letaler Ausgang	%
6	100	6	100,0	0	0
6	120	6	100,0	0	0
6	130	5	83,3	1	16,7
6	140	5	83,3	1	16,7
6	160	2	33,3	4	66,7
6	180	2	33,3	4	66,7
6	200	0	0	6	100,0

Tabelle 8: Präparat: Ultracain® 4% mit Arterenol 4 mg%

Anzahl d.Tiere	i.p.-Dosis (mg/kg)	Überlebende	%	Letaler Ausgang	%
6	100	4	66,7	2	33,3
6	120	6	100,0	0	0
6	130	3	50,0	3	50,0
6	140	2	33,3	4	66,7
6	160	1	16,6	5	83,4
6	180	2	33,3	4	66,7
6	200	1	16,6	5	83,4
6	220	2	33,3	4	66,7
6	240	0	0	6	100,0

Tabelle 9: Präparat: Ultracain® 2% mit Arterenol 2 mg%

Anzahl d.Tiere	i.p.-Dosis (mg/kg)	Überlebende	%	Letaler Ausgang	%
6	100	6	100,0	0	0
6	120	4	66,7	2	33,3
6	130	3	50,0	3	50,0
6	140	1	16,6	5	83,4
6	160	2	33,3	4	66,7
6	180	1	16,6	5	83,4
6	200	0	0	6	100,0

Tabelle 10: Präparat: Valium® 10

Anzahl d.Tiere	i.p.-Dosis (mg/kg)	Überlebende	%	Letaler Ausgang	%
6	10	6	100,0	0	0
6	15	6	100,0	0	0
6	20	6	100,0	0	0
6	25	6	100,0	0	0
6	30	6	100,0	0	0
6	35	6	100,0	0	0
6	40	6	100,0	0	0
6	45	6	100,0	0	0
6	50	4	66,7	2	33,3
6	55	3	50,0	3	50,0
6	60	2	33,3	4	66,7
6	65	3	50,0	3	50,0
6	70	1	16,6	5	83,4
6	75	1	16,6	5	83,4
6	80	0	0	6	100,0

Tabelle 11: Präparat: Valium®

Anzahl d.Tiere	i.p.-Dosis (mg/kg)	Überlebende	%	Letaler Ausgang	%
20	48	19	95,0	1	5,0
20	49	19	95,0	1	5,0
20	50	19	95,0	1	5,0

Tabelle 12: Präparate:

Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%

Gruppe	i.p.-Dosis mg/kg	letaler Ausgang	%
A1	35	0	0
A2	75	0	0
A3	100	0	0
A4	125	3	15
A5	150	13	65
A6	175	19	95

Valium® + Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%
(50 mg/kg)

Gruppe	i.p.-Dosis mg/kg	letaler Ausgang	%
B1	35	3	15
B2	75	4	20
B3	100	6	30
B4	125	15	75
B5	150	19	95
B6	175	20	100

Tabelle 13: Präparate:

Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg%

Gruppe	i.p.-Dosis mg/kg	letaler Ausgang	%
C1	35	0	0
C2	75	0	0
C3	90	0	0
C4	100	1	10
C5	125	11	55

Valium® + Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg%
(50 mg/kg)

Gruppe	i.p.-Dosis mg/kg	letaler Ausgang	%
D1	35	2	10
D2	75	6	30
D3	90	10	50
D4	100	16	80
D5	125	20	100

Tabelle 14: Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%
(siehe Tab. 6)
Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	Reaktion T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
100	6	0	---	---
120	5	1	1/6	1/19
130	5	1	1/6	2/15
140	4	2	2/6	4/12
160	2	4	4/6	8/12
180	2	4	4/6	12/14
200	0	6	---	---

$140 < LD_{50} < 160$

Tabelle 15: Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg%

(siehe Tab. 7)
Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
100	6	0	---	---
120	6	0	0/6	0/20
130	5	1	1/6	1/15
140	5	1	1/6	2/11
160	2	4	4/6	6/10
180	2	4	4/6	10/12
200	0	6	---	---

$140 < LD_{50} < 160$

Tabelle 16: Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg%

(siehe Tab. 8)
Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
100	4	2	---	---
120	6	0	0/6	2/19
130	3	3	3/6	5/16
140	2	4	4/6	9/17
160	1	5	5/6	14/20
180	2	4	4/6	18/23
200	1	5	5/6	23/26
220	2	4	4/6	27/29
240	0	6	---	---

$130 < LD_{50} < 140$

Tabelle 17: Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg%

(siehe Tab. 9)
Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	Reaktion T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
100	6	0	---	---
120	4	2	2/6	2/13
130	3	3	3/6	5/12
140	1	5	5/6	10/14
160	2	4	4/6	14/17
180	1	5	5/6	19/20
200	0	6	---	---

$130 < LD_{50} < 140$

Tabelle 18: Valium® (siehe Tab. 10)
Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	Reaktion T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
45	6	0	---	---
50	4	2	2/6	2/16
55	3	3	3/6	5/15
60	2	4	4/6	9/16
65	3	3	3/6	12/17
70	1	5	5/6	17/19
75	1	5	5/6	22/23
80	0	6	---	---

$55 < LD_{50} < 60$

Tabelle 19: Valium® + Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% (siehe Tab. 12) Hauptversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	Reaktion T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
35	17	3	---	---
75	16	4	4/20	7/43
100	14	6	6/20	13/33
125	5	15	15/20	28/34
150	1	19	19/20	47/48
175	0	20	---	---

$100 < LD_{50} < 125$

Tabelle 20: Valium® + Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% (siehe Tab. 13) Hauptversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	Reaktion T	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
35	18	2	---	---
75	14	6	6/20	8/36
90	10	10	10/20	18/32
100	4	16	16/20	34/38
125	0	20	---	---

$90 < LD_{50} < 100$

Tabelle 21:

Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg% (Werte s. Tab. 6) Vorversuch

Ü = Überlebende T = letaler Ausgang

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
100	6	0	$\frac{0+1}{2} = 0,5$	120 - 100 = 20	10
120	5	1	$\frac{1+1}{2} = 1,0$	130 - 120 = 10	10
130	5	1	$\frac{1+2}{2} = 1,5$	140 - 130 = 10	15
140	4	2	$\frac{2+4}{2} = 3,0$	160 - 140 = 20	60
160	2	4	$\frac{4+4}{2} = 4,0$	180 - 160 = 20	80
180	2	4	$\frac{4+6}{2} = 5,0$	200 - 180 = 20	100
200	0	6			Σ 275

D_m = 200 mg/kg

LD_{50} = 154,2 mg/kg

Tabelle 22:

Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg% (verdünnt)
(Werte s. Tab. 7); Ü = Überlebende T = letaler Ausgang
Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
100	6	0	$\frac{0+0}{2} = 0$	120 - 100 = 20	0
120	6	0	$\frac{0+1}{2} = 0,5$	130 - 120 = 10	5
130	5	1	$\frac{1+1}{2} = 1,0$	140 - 130 = 10	10
140	5	1	$\frac{1+4}{2} = 2,5$	160 - 140 = 20	50
160	2	4	$\frac{4+4}{2} = 4,0$	180 - 160 = 20	80
180	2	4	$\frac{4+6}{2} = 5,0$	200 - 180 = 20	100
200	0	6			Σ 245

D_m = 200 mg/kg

LD_{50} = 159,2 mg/kg

Tabelle 23:

Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg% (Werte s. Tab. 8)
Ü = Überlebende T = letaler Ausgang Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
100	4	2	$\frac{2+0}{2} = 1,0$	120 - 100 = 20	20
120	6	0	$\frac{0+3}{2} = 1,5$	130 - 120 = 10	15
130	3	3	$\frac{3+4}{2} = 3,5$	140 - 130 = 10	35
140	2	4	$\frac{4+5}{2} = 4,5$	160 - 140 = 20	90
160	1	5	$\frac{5+4}{2} = 4,5$	180 - 160 = 20	90
180	2	4	$\frac{4+5}{2} = 4,5$	200 - 180 = 20	90
200	1	5	$\frac{5+4}{2} = 4,5$	220 - 200 = 20	90
220	2	4	$\frac{4+6}{2} = 5,0$	240 - 220 = 20	100
240	0	6			Σ 530

D_m = 200 mg/kg

LD_{50} = 151,6 mg/kg

Tabelle 24:

Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg% (Werte s. Tab. 9)
Ü = Überlebende T = letaler Ausgang Vorversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
100	6	0	$\frac{0+2}{2} = 1,0$	120 - 100 = 20	20
120	4	2	$\frac{2+3}{2} = 2,5$	130 - 120 = 10	25
130	3	3	$\frac{3+5}{2} = 4,0$	140 - 130 = 10	40
140	1	5	$\frac{5+4}{2} = 4,5$	160 - 140 = 20	90
160	2	4	$\frac{4+5}{2} = 4,5$	180 - 160 = 20	90
180	1	5	$\frac{5+6}{2} = 5,5$	200 - 180 = 20	110
200	0	6			Σ 375

D_m = 200 mg/kg

LD_{50} = 137,5 mg/kg

Tabelle 25:

Valium® (Werte s. Tab. 10) Vorversuch
Ü = Überlebende T = letaler Ausgang

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
45	6	0	$\frac{0+2}{2} = 1,0$	50 - 45 = 5	5,0
50	4	2	$\frac{2+3}{2} = 2,5$	55 - 50 = 5	12,5
55	3	3	$\frac{3+4}{2} = 3,5$	60 - 55 = 5	17,5
60	2	4	$\frac{4+3}{2} = 3,5$	65 - 60 = 5	17,5
65	3	3	$\frac{3+5}{2} = 4,0$	70 - 65 = 5	20,0
70	1	5	$\frac{5+5}{2} = 5,0$	75 - 70 = 5	25,0
75	1	5	$\frac{5+6}{2} = 5,5$	80 - 75 = 5	27,5
80	0	6			Σ125

D_m = 80 mg/kg

LD_{50} = 59,2 mg/kg

Tabelle 26:

Valium ® + Ultracain ® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%

(Werte s. Tab. 12) Ü = Überlebende T = letaler Ausgang
Hauptversuch

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
35	17	3	$\frac{3+4}{2} = 3,5$	75 - 35 = 40	140
75	16	4	$\frac{4+6}{2} = 5,0$	100 - 75 = 25	125
100	14	6	$\frac{6+15}{2} = 10,5$	125 - 100 = 25	262,5
125	5	15	$\frac{15+19}{2} = 17,0$	150 - 125 = 25	425
150	1	19	$\frac{19+20}{2} = 19,5$	175 - 150 = 25	487,5
175	0	20			Σ 1440

D_m = 175 mg/kg

LD_{50} = 103 mg/kg

Tabelle 27:

Valium ® + Ultracain ® 4 % mit Arterenol 4 mg%

(Werte s. Tab. 13) Hauptversuch Ü = Überlebende T = letaler Ausgang

Dosis (mg/kg)	Reaktion Ü	T	z	d	z · d
35	18	2	$\frac{2+6}{2} = 4,0$	75 - 35 = 40	160
75	14	6	$\frac{6+10}{2} = 8,0$	90 - 75 = 15	120
90	10	10	$\frac{10+16}{2} = 13,0$	100 - 90 = 10	130
100	4	16	$\frac{16+20}{2} = 18,0$	125 - 100 = 25	450
125	0	20			Σ 860

D_m = 125 mg/kg

LD_{50} = 82 mg/kg

Tabelle 28: Präparat: Ultracain® 4 % mit Epinephrin 1,0 mg%
(siehe Tab. 6)

Dosis	Anzahl d. Tiere		%	Log.	Probit	Gewichtung
	Total	Tote		Dos.		
200	6	6	100.0	5.298	6.939	1.81
180	6	4	66.7	5.193	5.339	2.83
160	6	4	66.7	5.075	5.428	3.70
140	6	2	33.3	4.942	4.569	3.60
130	6	1	16.7	4.868	4.044	3.02
120	6	1	16.7	4.787	4.066	2.22
100	6	0	0.0	4.605	2.408	0.55

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -21.4417 + 5.2633 X

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 5.30 X 2 = 4.61 (Log.Dos.)
= 200.00 = 100.00 (Dos.)

Y 1 = 6.44 Y 2 = 2.80 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
(P=0.05)	93.563	D 5 = 111.198	132.158
(P=0.01)	88.621		139.528
(P=0.001)	83.210		148.600
(P=0.05)	139.046	D 50 = 151.994	166.147
(P=0.01)	135.209		170.862
(P=0.001)	130.888		176.503
(P=0.05)	171.711	D 95 = 207.757	251.370
(P=0.01)	161.729		266.884
(P=0.001)	150.868		286.096

Tabelle 29: Präparat: Ultracain® 2 % mit Epinephrin 0,5 mg%
(siehe Tab. 7)

Dosis	Anzahl d. Tiere		%	Log.	Probit	Gewichtung
	Total	Tote		Dos.		
200	6	6	100.0	5.298	7.094	1.43
180	6	4	66.7	5.193	5.339	2.83
160	6	4	66.7	5.075	5.420	3.81
140	6	1	16.7	4.942	4.044	3.02
130	6	1	16.7	4.868	4.108	2.02
120	6	0	0.0	4.787	2.745	1.08

Gleichung der Regressionsgeraden Y =-29.0714 + 6.7364 X

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 5.30 X 2 = 4.79 (Log.Dos.)
= 200.00 = 120.00 (Dos.)

Y 1 = 6.62 Y 2 = 3.18 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
(P=0.05)	107.116	D 5 = 123.173	141.636
(P=0.01)	102.516		147.991
(P=0.001)	97.424		155.727
(P=0.05)	145.477	D 50 = 157.239	169.952
(P=0.01)	141.965		174.156
(P=0.001)	137.995		179.167
(P=0.05)	172.076	D 95 = 200.727	234.148
(P=0.01)	163.946		245.760
(P=0.001)	154.989		259.962

Tabelle 30: Präparat: Ultracain® 4 % mit Arterenol 4 mg% (siehe Tab. 8)

Dosis	Anzahl d. Tiere		%	Log.	Probit	Gewichtung
	Total	Tote		Dos.		
240	6	6	100.0	5.481	6.865	2.02
220	6	4	66.7	5.394	5.193	2.43
200	6	5	83.3	5.298	5.965	2.83
180	6	4	66.7	5.193	5.423	3.35
160	6	5	83.3	5.075	5.865	3.70
140	6	4	66.7	4.942	5.418	3.82
130	6	3	50.0	4.868	5.000	3.81
120	6	0	0.0	4.787	3.698	3.70
100	6	2	33.3	4.605	4.539	3.19

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -6.4403 + 2.3222 X

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 5.48 X 2 = 4.61 (Log.Dos.)
= 240.00 = 100.00 (Dos.)

Y 1 = 6.29 Y 2 = 4.25 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 67.912	
(P=0.05)	40.537		113.773
(P=0.01)	34.468		133.804
(P=0.001)	28.554		161.517
		D 50 = 137.904	
(P=0.05)	116.392		163.392
(P=0.01)	110.350		172.337
(P=0.001)	103.730		183.336
		D 95 = 280.032	
(P=0.05)	188.337		416.369
(P=0.01)	166.262		471.651
(P=0.001)	143.863		545.085

Tabelle 31: Präparat: Ultracain® 2 % mit Arterenol 2 mg% (siehe Tab. 9)

Dosis	Anzahl d. Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
200	6	6	100.0	5.298	7.338	0.93
180	6	5	83.3	5.193	5.826	1.81
160	6	4	66.7	5.075	5.381	3.02
140	6	5	83.3	4.942	5.850	3.76
130	6	3	50.0	4.868	5.000	3.81
120	6	2	33.3	4.787	4.570	3.49
100	6	0	0.0	4.605	3.135	2.02

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -17.6981 + 4.6382

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 5.30 X 2 = 4.61 (Log.Dos.)
= 200.00 = 100.00 (Dos.)
Y 1 = 6.88 Y 2 = 3.66 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
(P=0.05)	74.362	D 5 = 93.601	117.817
(P=0.01)	69.174		126.653
(P=0.001)	63.605		137.743
(P=0.05)	120.881	D 50 = 133.443	147.311
(P=0.01)	117.183		151.961
(P=0.001)	113.031		157.542
(P=0.05)	155.797	D 95 = 190.246	232.311
(P=0.01)	146.316		247.364
(P=0.001)	136.033		266.063

Tabelle 32: Präparat: Valium® (siehe Tab. 10)

Dosis	Anzahl d. Tiere		%	Log.	Probit	Gewichtung
	Total	Tote		Dos.		
80	6	6	100.0	4.382	7.094	1.43
75	6	5	83.3	4.317	5.934	2.22
70	6	5	83.3	4.248	5.965	2.83
65	6	3	50.0	4.174	4.956	3.49
60	6	4	66.7	4.094	5.423	3.76
55	6	3	50.0	4.007	5.009	3.70
50	6	2	33.3	3.912	4.593	3.19
45	6	0	0.0	3.807	3.207	2.22

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -14.7886 + 4.8717 X

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 4.38 X 2 = 3.81 (Log.Dos)
= 80.00 = 45.00 (Dos.)

Y 1 = 6.56 Y 2 = 3.76 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 41.443	
(P=0.05)	33.713		50.945
(P=0.01)	31.596		54.360
(P=0.001)	29.304		58.612
		D 50 = 58.089	
(P=0.05)	53.296		63.312
(P=0.01)	51.873		65.049
(P=0.001)	50.268		67.125
		D 95 = 81.419	
(P=0.05)	68.413		96.898
(P=0.01)	64.771		102.346
(P=0.001)	60.787		109.055

Tabelle 33: Präparat: Valium ® + Ultracain ® 4 % mit (50 mg/kg)

Epinephrin 1,0 mg% (siehe Tab. 12)

Dosis	Anzahl d. Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
175	20	20	100.0	5.165	6.865	6.72
150	20	19	95.0	5.011	6.449	8.77
125	20	15	75.0	4.828	5.673	11.16
100	20	6	30.0	4.605	4.486	12.55
75	20	4	20.0	4.317	4.207	12.01
35	20	3	15.0	3.555	4.645	3.60

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -3.6640 + 1.9232 X

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 5.16 X 2 = 3.56 (Log.Dos.)

= 175.00 = 35.00 (Dos.)

Y 1 = 6.27 Y 2 = 3.17 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
(P=0.05)	26.614	D 5 = 38.466	55.597
(P=0.01)	23.705		62.420
(P=0.001)	20.724		71.397
(P=0.05)	78.147	D 50 = 90.477	104.752
(P=0.01)	74.630		109.688
(P=0.001)	70.746		115.710
(P=0.05)	161.175	D 95 = 212.812	280.992
(P=0.01)	147.694		306.639
(P=0.001)	133.455		339.357

Tabelle 34: Präparat: Valium® + Ultracain® 4 % mit (50 mg/kg)

Arterenol 4 mg% (siehe Tab. 13)

Dosis	Anzahl d. Tiere		%	Log.	Probit	Gewichtung
	Total	Tote		Dos.		
125	20	19	95.0	4.828	6.449	8.77
100	20	16	80.0	4.605	5.808	11.62
90	20	10	50.0	4.500	4.991	12.32
75	20	6	30.0	4.317	4.496	12.69
35	20	2	10.0	3.555	3.889	4.15

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -4.5102 + 2.1836 X

2 Punkte der Regressionsgeraden

X 1 = 4.83 X 2 = 3.56 (Log.Dos.)

= 125.00 = 35.00 (Dos.)

Y 1 = 6.03 Y 2 = 3.25 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 36.670	
(P=0.05)	25.519		52.695
(P=0.01)	22.770		59.055
(P=0.001)	19.949		67.406
		D 50 = 77.887	
(P=0.05)	68.137		89.031
(P=0.01)	65.333		92.853
(P=0.001)	62.222		97.495
		D 95 = 165.430	
(P=0.05)	123.975		220.747
(P=0.01)	113.230		241.696
(P=0.001)	101.920		268.517

Berechnung der Signifikanz

Dazu verwendeten wir nach SACHS (15) folgende Formeln

$$\left| LD_1\ 50 - LD_2\ 50 \right| > 1{,}96 \cdot s_{diff} \quad ,$$

wobei

$$s_{diff} = \sqrt{s_1^2 + s_2^2}$$

Für die Berechnung benutzten wir die Standardabweichungen aus den Ergebnissen der vorliegenden Probit-Methode. Diese wurden aus den Vertrauensintervallen auf dem 95%-Niveau für die mittleren letalen Dosen errechnet, wobei auffällt, daß die Vertrauensintervalle unsymmetrisch sind. Deshalb wurde jeweils die ungünstigere (kleinere) Abschätzung verwendet.
Im folgenden berechnen wir die Signifikanz für die auf der Seite gegenübergestellten Präparate (1 - 15).

Zu 1)

LD_{50} (U 4 % E) = 152 mg/kg; $s_1 = 152 - 139$;

$s_1 = 13$ (Werte s.Tab. 28)

LD_{50} (U 2 % E) = 157 mg/kg; $s_2 = 157 - 145$;

$s_2 = 12$ (Werte s.Tab. 29)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{13^2 + 12^2} = 34{,}8$$

sowie

LD_{50} (U 2 % E) - LD_{50} (U 4 % E) = 157 - 152 = 5

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Zu 2)

LD_{50} (U 4 % E) = 152 mg/kg; $s_1 = 152 - 139$

$s_1 = 13$ (Werte s.Tab. 28)

LD_{50} (U 4 % A) = 138 mg/kg; $s_2 = 138 - 116$

$s_2 = 22$ (Werte s.Tab. 30)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{13^2 + 22^2} = 50{,}2$$

sowie

LD_{50} (U 4 % E) - LD_{50} (U 4 % A) = 152 - 137 = 15

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren letalen Dosen nicht signifikant ist.

Zu 3)

LD_{50} (U 4 % E) = 152 mg/kg; $s_1 = 152 - 139$

$s_1 = 13$ (Werte s.Tab. 28)

LD_{50} (U 2 % A) = 133,4 mg/kg;

$s_2 = 133{,}4 - 120{,}9$

$s_2 = 12{,}5$ (Werte s.Tab. 31)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{13^2 + 12{,}5^2} = 35$$

sowie

LD_{50} (U 4 % E) - LD_{50} (U 2 % A) = 152 - 133,4 = 18,6

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Zu 4)

LD_{50} (U 4 % E) = 152 mg/kg; $s_1 = 152 - 139$

$s_1 = 13$ (Werte s.Tab. 28)

LD_{50} (V + U 4 % E) = 90,5 mg/kg;

$s_2 = 90,5 - 78,1$

$s_2 = 12,4$ (Werte s.Tab. 33)

Man berechnet

$$1,96 \cdot s_{diff} = 1,96 \cdot \sqrt{13^2 + 12,4^2} = 35$$

sowie

LD_{50} (U 4 % E) - LD_{50} (V + U 4 % E) = 152 - 90,5 = 61,5

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 5)

LD_{50} (U 4 % E) = 152 mg/kg; $s_1 = 152 - 139$

$s_1 = 13$ (Werte s.Tab. 28)

LD_{50} (V + U 4 % A) = 77,9 mg/kg;

$s_2 = 77,9 - 68,1$

$s_2 = 9,8$ (Werte s.Tab. 34)

Man berechnet

$$1,96 \cdot s_{diff} = 1,96 \cdot \sqrt{13^2 + 9,8^2} = 32$$

sowie

LD_{50} (U 4 % E) - LD_{50} (V + U 4 % A) = 152 - 77,9 = 74

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 6)

LD_{50} (U 2 % E) = 157 mg/kg; $s_1 = 157 - 145$

$s_1 = 12$ (Werte s.Tab. 29)

LD_{50} (U 4 % A) = 137,9 mg/kg;

$s_2 = 137,9 - 116,4$

$s_2 = 21,5$ (Werte s.Tab. 30)

Man berechnet

$$1,96 \cdot s_{diff} = 1,96 \cdot \sqrt{12^2 + 21,5^2} = 48,2$$

sowie

LD_{50} (U 2 % E) - LD_{50} (U 4 % A) = 157 - 137,9 = 19,1

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Zu 7)

LD_{50} (U 2 % E) = 157 mg/kg; $s_1 = 157 - 145$

$s_1 = 12$ (Werte s.Tab. 29)

LD_{50} (U 2 % A) = 133,4 mg/kg;

$s_2 = 133,4 - 120,9$

$s_2 = 12,5$ (Werte s.Tab. 31)

Man berechnet

$$1,96 \cdot s_{diff} = 1,96 \cdot \sqrt{12^2 + 12,5^2} = 33,9$$

sowie

LD_{50} (U 2 % E) - LD_{50} (U 2 % A) = 157 - 133,4 = 23,6

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Zu 8)

LD_{50} (U 2 % E) = 157 mg/kg; s_1 = 157 - 145

s_1 = 12 (Werte s.Tab. 29)

LD_{50} (V + U 4 % E) = 90,5 mg/kg;

s_2 = 90,5 - 78,1

s_2 = 12,4 (Werte s.Tab. 33)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{12^2 + 12{,}4^2} = 33{,}8$$

sowie

LD_{50} (U 2 % E) - LD_{50} (V + U 4 % E) = 157 - 90,5 = 66,5

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 9)

LD_{50} (U 2 % E) = 157 mg/kg; s_1 = 157 - 145

s_1 = 12 (Werte s.Tab. 29)

LD_{50} (V + U 4 % A) = 77,9 mg/kg;

s_2 = 77,9 - 68,1

s_2 = 9,8 (Werte s.Tab. 34)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{12^2 + 9{,}8^2} = 30{,}4$$

sowie

LD_{50} (U 2 % E) - LD_{50} (V + U 4 % A) = 157 - 77,9 = 79,1

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 10)

LD_{50} (U 4 % A) = 137,9 mg/kg; s_1 = 137,9 - 116,4

s_1 = 21,5 (Werte s.Tab. 30)

LD_{50} (U 2 % A) = 133,4 mg/kg; s_2 = 133,4 - 120,9

s_2 = 12,5 (Werte s.Tab. 31)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{21{,}5^2 + 12{,}5^2} = 48{,}6$$

sowie

LD_{50} (U 4 % A) - LD_{50} (U 2 % A) = 137,9 - 133,4 = 4,5

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Zu 11)

LD_{50} (U 4 % A) = 137,9 mg/kg; s_1 = 137,9 - 116,4

s_1 = 21,5 (Werte s.Tab. 30)

LD_{50} (V + U 4 % E) = 90,5 mg/kg;

s_2 = 90,5 - 78,1

s_2 = 12,4 (Werte s.Tab. 33)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{21{,}5^2 + 12{,}4^2} = 48{,}6$$

sowie

LD_{50} (U 4 % A) - LD_{50} (V + U 4 % E) = 137,9 - 90,5 = 47,4

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Zu 12)

LD_{50} (U 4 % A) = 137,9 mg/kg; s_1 = 137,9 - 116,4

s_1 = 21,5 (Werte s.Tab. 30)

LD_{50} (V + U 4 % A) = 77,9 mg/kg;

s_2 = 77,9 - 68,1

s_2 = 9,8 (Werte s.Tab. 34)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{21{,}5^2 + 9{,}8^2} = 46{,}3$$

sowie

LD_{50} (U 4 % A) - LD_{50} (V + U 4 % A) = 137,9 - 77,9 = 60

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 13)

LD_{50} (U 2 % A) = 133,4 mg/kg; s_1 = 133,4 - 120,9

s_1 = 12,5 (Werte s.Tab. 31)

LD_{50} (V + U 4 % E) = 90,5 mg/kg;

s_2 = 90,5 - 78,1

s_2 = 12,4 (Werte s.Tab. 33)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{12{,}5^2 + 12{,}4^2} = 34{,}5$$

sowie

LD_{50} (U 2 % A) - LD_{50} (V + U 4 % E) = 133,4 - 90,5 = 42,9

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 14)

LD_{50} (U 2 % A) = 133,4 mg/kg; s_1 = 133,4 - 120,9

s_1 = 12,5 (Werte s.Tab. 31)

LD_{50} (V + U 4 % A) = 77,9 mg/kg;

s_2 = 77,9 - 68,1

s_2 = 9,8 (Werte s.Tab. 34)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{12{,}5^2 + 9{,}8^2} = 31{,}2$$

sowie

LD_{50} (U 2 % A) - LD_{50} (V + U 4 % A) = 133,4 - 77,9 = 55,5

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen signifikant ist.

Zu 15)

LD_{50} (V + U 4 % E) = 90,5 mg/kg; s_1 = 90,5 - 78,1

s_1 = 12,4 (Werte s.Tab. 33)

LD_{50} (V + U 4 % A) = 77,9 mg/kg; s_2 = 77,9 - 68,1

s_2 = 9,8 (Werte s.Tab. 34)

Man berechnet

$$1{,}96 \cdot s_{diff} = 1{,}96 \cdot \sqrt{12{,}4^2 + 9{,}8^2} = 30{,}9$$

sowie

LD_{50} (V + U 4 % E) - LD_{50} (V + U 4 % A) = 90,5 - 77,9 = 12,6

und findet, daß die Differenz zwischen den beiden mittleren Dosen nicht signifikant ist.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Professor Dr. H. Wörner für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit,

Herrn Professor Dr. W. Schulte für die 2. Berichterstattung,

Herrn Professor Dr. M. Arnold, der es mir ermöglichte, die Tierversuche im Anatomischen Institut durchzuführen,

Fräulein M. Tölken, die mir mit Rat und Tat bei der Durchführung der Versuche geholfen hat.

LEBENSLAUF

Am 8. Dezember 1936 wurde ich, Peter Siegel, als Sohn des Ingenieurs Erich Siegel und seiner Ehefrau Katharina, geb. Ferrary, in Kaiserslautern geboren.

Nach vier Jahren Volksschule wechselte ich zum Naturwissenschaftlichen Gymnasium in Kaiserslautern über. Dieses verließ ich im Jahre 1953 mit dem Abschluß der Mittleren Reife.

Von 1953 bis 1956 praktizierte ich bei der Firma Guß- und Armaturwerk in Kaiserslautern. Nach Abschluß des Praktikums besuchte ich von 1956 bis 1959 die Staatliche Ingenieurschule in Mannheim, die ich als staatlich geprüfter Maschinen-Ingenieur verließ.

Als Ingenieur arbeitete ich von 1959 bis 1964 in Heidelberg bei der Schnellpressenfabrik AG und von 1964 bis 1971 bei der Farbwerke Hoechst AG. Parallel dazu besuchte ich von 1967 bis 1971 das Abendgymnasium in Offenbach/M. zur Erlangung der Hochschulreife.

Von 1971 bis 1976 studierte ich an der Universität Tübingen Zahnmedizin, wo ich am 15. Dezember 1976 das Staatsexamen ablegte.

Seit Februar 1977 bin ich im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für zahnärztliche Prothetik, als wissenschaftlicher Angestellter beschäftigt.

City Schnelldruck, Marcusstraße 10, 8700 Würzburg